Boletim
Epidemiológico

Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde Volume 50 | Jan. 2019

Meningite bacteriana não especificada no Brasil 2007 - 2016: desafio para a vigilância das meningites

Introdução

As meningites têm distribuição mundial e são consideradas um grave problema de saúde pública pela sua magnitude, potencial de transmissão, patogenicidade e relevância social. Podem resultar de causas infecciosas, como bactérias, vírus, fungos, protozoários e helmintos, e de causas não infecciosas.[1]

Entre as causas infecciosas, a meningite bacteriana requer diagnóstico e tratamento imediatos, em razão do potencial de sequelas e da alta letalidade. Os principais agentes etiológicos são a *Neisseria meningitidis*, o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*, os quais são os mais importantes do ponto de vista da saúde pública, devido à magnitude de ocorrência e ao potencial de produzir surtos. Entre outras bactérias, podemos destacar também: *Mycobacterium tuberculosis*; *Streptococcus* sp., especialmente os do grupo B; *Listeria monocytogenes*; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Klebsiella pneumoniae*; *Enterobacter* sp.; *Salmonella* sp.e *Proteus* sp.[1]

Estima-se que haja mais de 1,2 milhão de casos de meningite bacteriana em todo o mundo a cada ano. O coeficiente de incidência (CI) e a letalidade para meningite bacteriana variam de acordo com a região, o país, o agente etiológico e a faixa etária. Sem tratamento, a taxa de letalidade pode chegar a 70%.[2]

No Brasil, a meningite é uma doença de notificação compulsória imediata, realizada em até 24 horas para as vigilâncias municipais e estaduais, sendo responsabilidade dos serviços de saúde, públicos ou privados, e profissionais de saúde, notificarem todo caso suspeito.[3] Para a investigação dos casos, utiliza-se a Ficha de Investigação de Meningite, onde, após a confirmação, os casos são assim classificados: doença meningocócica (DM), meningite tuberculosa (MCTB), meningite por outras bactérias (MOB), meningite não especificada (MNE), meningite asséptica (MV), meningite por outra etiologia (MOE), meningite por hemófilo (MH) e meningite por pneumococos (MP).

Um dos indicadores operacionais da vigilância das meningites é o percentual de casos confirmados por critério laboratorial. As meningites de etiologia não especificada retratam a necessidade de melhoraria do diagnóstico etiológico e, consequentemente, da vigilância desse agravo.[1] Sendo assim, este boletim tem como objetivos descrever os casos confirmados de meningite por outras bactérias (MOB), categorizada como meningite bacteriana não especificada (MBNE), e descrever a coerência da classificação para o encerramento dos casos, no Brasil, no período de 2007 a 2016.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo dos casos confirmados de MBNE, ou seja, aqueles que possuem características clínicas e quimiocitológicas do liquido cefalorraquidiano (aspecto turvo, diminuição de glicose e cloretos, aumento de proteínas e leucócitos – com predomínio de neutrófilos) compatíveis com meningite bacteriana,[1] mas que não tiveram o agente etiológico identificado. Para situar a MBNE dentro da classificação das meningites, primeiramente foram descritos os casos confirmados de meningite por etiologia.

Como fonte de dados, foi utilizado o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan-Net), do qual foram selecionados os casos de MBNE que tiveram o início de sintomas entre 1° de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2016.

Boletim Epidemiológico

Secretaria de Vigilância em Saúde
Ministério da Saúde

ISSN 9352-7864

Apresentação

Este Boletim Epidemiológico foi elaborado no âmbito do Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde (EpiSUS), coordenado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). O EpiSUS é um Programa de Treinamento em Epidemiologia em Serviço que tem como objetivo geral capacitar profissionais de nível superior em epidemiologia de campo e vigilância em saúde.

As variáveis analisadas foram as seguintes: (i) faixa etária – em anos (<1 ano; 1 a 4; 5 a 9; 10 a 19; 20 a 29; 30 a 39; 40 a 49; 50 a 59; ≥60 anos); (ii) sexo (masculino/feminino); (iii) Unidade da Federação (UF) de residência; (iv) zona de residência (urbana/rural/periurbana); (v) realização de punção lombar (sim/não); (vi) critério de confirmação (cultura, contraimunoeletroforese cruzada – CIE, aglutinação por látex, bacterioscopia, quimiocitológico, reação em cadeia da polimerase – PCR; clínico; clínico-epidemiológico); e (vii) evolução do caso (alta; óbito por meningite; óbito por oura causa).

Para fins de análise, os registros "em branco" foram agrupados na categoria "ignorado", nas variáveis selecionadas. Foram consideradas como inconsistências aquelas variáveis relacionadas que possuíam valores incoerentes e contraditórios. Os resultados inconsistentes dizem respeito àquelas amostras que tiveram algum agente etiológico identificado em algum dos exames realizados, mas foram classificados como MBNE, caracterizando inconsistência; casos encerrados pelos critérios "bacterioscopia" ou "quimiocitológico" sem informação de punção lombar ou com critério de confirmação "outras técnicas laboratoriais" (critérios permitidos para encerramento de MBNE – "clínico", "bacteriopscopia" e "quimiocitológico").

Para o processamento e análise dos dados, os programas utilizados foram o EpiInfo™ 7.2, o TabWin versão 3.4 e o Microsoft Office Excel® 2013. Para apresentação dos dados, foram utilizadas as frequências simples e relativa (%).

Foram utilizados dados secundários não nominais, sem qualquer identificação dos casos, o que garantiu sigilo e confidencialidade aos indivíduos cujos dados foram analisados, dispensando a aprovação por parte do Sistema CEP-CONEP, conforme a Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016.

Resultados

Foram confirmados 207.494 casos de meningite por todas as causas no período de 2007 a 2016, dos quais 15,2% (31.605/207.494) foram classificados como MOB. Entre estes casos, as MBNE representaram 65,1% (20.566/31.605) (Figura 1).

No Brasil, de 2007 a 2016, o percentual das MBNE permaneceu regular, com maior valor de 65,7% (6.039/9.189) no período de 2011 a 2013 (Tabela 1). Observou-se que, no período do estudo, a região Sudeste apresentou o maior registro desses casos, com 50,1% (10.300/20.566), seguida da região Nordeste, com 19,9% (4.091/20.566) (Figura 2).

DM – Doença meningocócica; MTB – Meningite tuberculosa; MOB – Meningite por outras bactérias; MNE – Meningite não especificada; MV – Meningite de provável etiologia viral; MOE – Meningite por outras etiologias; MH – Meningite por hemófilo; e MP – Meningite por pneumococo.
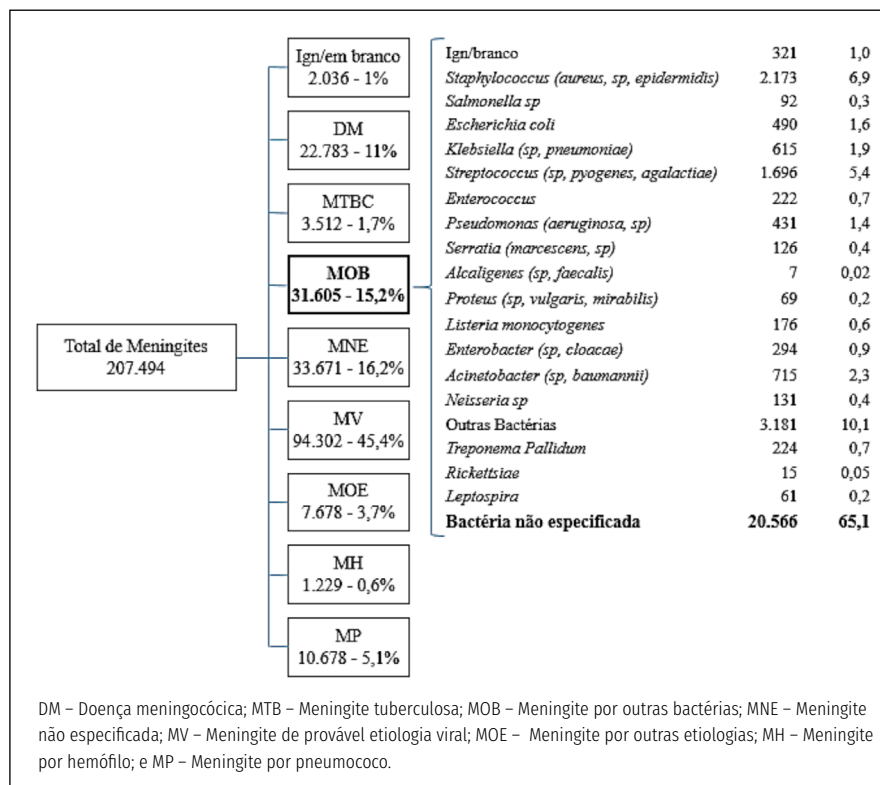
FIGURA 1 Descrição dos casos confirmados de meningite, por etiologia, Brasil, 2007 a 2016

TABELA 1 Distribuição dos casos de meningite bacteriana não especificada, Brasil, 2007 a 2016

Variáveis	2007 – 2010 (N=14.135)		2011 – 2013 (N=9.189)		2014 – 2016 (N=8.278)	
	n	%	n	%	n	%
Staphylococcus (aureus, sp., epidermidis)	984	7,0	624	6,8	565	6,8
Escherichia coli	202	1,4	146	1,6	142	1,7
Klebsiella (sp., pneumoniae)	265	1,9	195	2,1	155	1,9
Streptococcus (sp., pyogenes, agalactiae)	662	4,7	568	6,2	466	5,6
Pseudomonas (aeruginosa, sp.)	186	1,3	142	1,5	103	1,2
Enterobacter (sp., cloacae)	113	0,8	89	1,0	92	1,1
Acinetobacter (sp., baumannii)	293	2,1	235	2,6	187	2,3
Outras bactérias	1.644	11,6	787	8,6	750	9,1
Bactérias menos frequentesa	394	2,8	340	3,7	389	4,7
Bactéria não especificada	9.126	64,6	6.039	65,7	5.401	65,2
Ignorado/em branco	266	1,9	24	0,3	28	0,3

[a]*Salmonella* sp., *Enterococcus, Serratia (marcescens,* sp.*), Alcaligenes* (sp., *faecalis), Proteus* (sp., *vulgaris, mirabilis), Listeria monocytogenes, Neisseria* sp., *Treponema pallidum, Rickettsiae, Leptospira*.
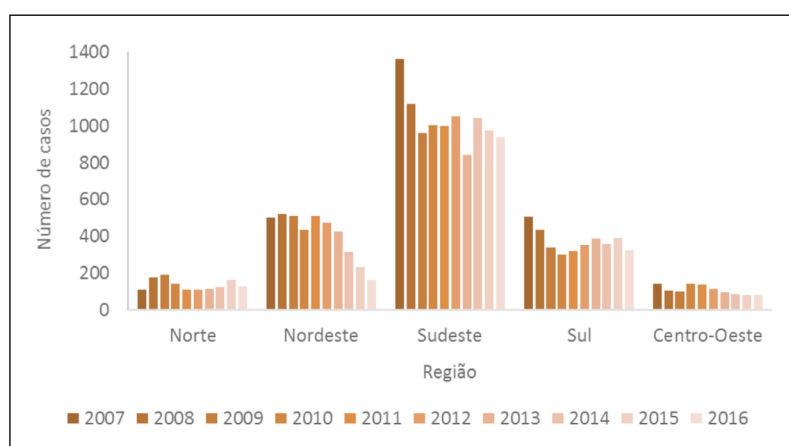
FIGURA 2 Casos de meningite bacteriana não especificada, por região de residência, Brasil, 2007 a 2016

No período 2007-2016, a maior concentração da MBNE encontra-se nos indivíduos menores de 1 ano de idade (15,5%; 3.186/20.655), seguindo-se a faixa etária de 1 a 4 anos (14,9%; 3.066/20.566), e observa-se elevação dos casos na faixa etária de 60 anos ou mais (Figura 3). A maioria dos casos era do sexo masculino (60,7%; 12.486/20.566) durante todo o período estudado.

Residiam em zona urbana 90,4% (18.591/20.566) dos casos, 5,7% (1.171/20.566) em zona rural e 0,5% (111/20.566) em zona periurbana; para 3,4% (693/20.566) dos casos, esta informação estava em branco ou era ignorada.

A punção lombar foi realizada para 95,2% (19.587/20.566) dos casos. Para 1,3% (274/22.566), essa informação estava em branco/ignorada, e em 3,4% (705/22.566) dos casos a punção não foi realizada. O percentual de realização deste procedimento foi acima de 93% para as diferentes regiões geográficas (Figura 4).

Entre os casos que tiveram punção lombar realizada, o líquido cefalorraquidiano (LCR) apresentou aspecto turvo em 49,9% (9.772/19.587), límpido em 25,7% (5.042/19.587), hemorrágico em 6,0% (1.172/19.587), xantocrômico em 4,4% (863/19.587), purulento em 3,2% (622/19.587), outro aspecto em 6,1% (1.195/19.587), e para 4,7% (917/19.587) a informação estava preenchida como ignorada.

Com relação à cultura realizada para as amostras dos casos de MBNE durante o período de 2007 a 2016, em LCR, foi observado um percentual elevado sem identificação do agente (66,4%; 73,7%; 71,3%) e elevado percentual de falta de preenchimento do campo (ignorado) em sangue (71,1%; 65,8%; 68,3%). Não foram identificados registros da realização PCR em LCR ou sangue (Tabelas 2 e 3).

Como critério de confirmação diagnóstica dos casos, o exame quimiocitológico do LCR foi a técnica mais utilizada para encerramento dos casos (81,3%), seguido da bacterioscopia do LCR (10,5%) e do diagnóstico clínico (7,1%).

A alta hospitalar ocorreu para 79,5% dos casos, e 10,1% evoluíram para óbito por meningite; óbito por outras causas ocorreu em 4,3%, e em 6,1% dos casos, na informação referente à evolução do caso, constava ignorado/em branco.

Foram detectadas as seguintes inconsistências no encerramento dos casos: identificação do agente etiológico e especificação do caso como MBNE em 0,4%; encerrados pelos critérios "bacterioscopia" ou "quimiocitológico" sem informação de punção lombar realizada em 1,2% dos casos; encerramentos com critério de confirmação "outras técnicas laboratoriais" em 1,1% dos casos, sendo que, para MBNE, os únicos critérios permitidos são "clínico", "bacteriopscopia" e "quimiocitológico".
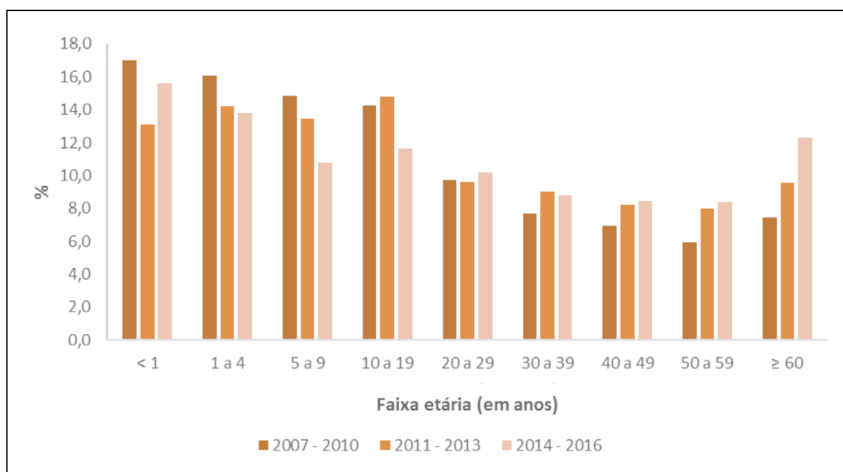
FIGURA 3 **Percentual de casos de meningite bacteriana não especificada segundo faixa etária, Brasil, 2007 a 2016**
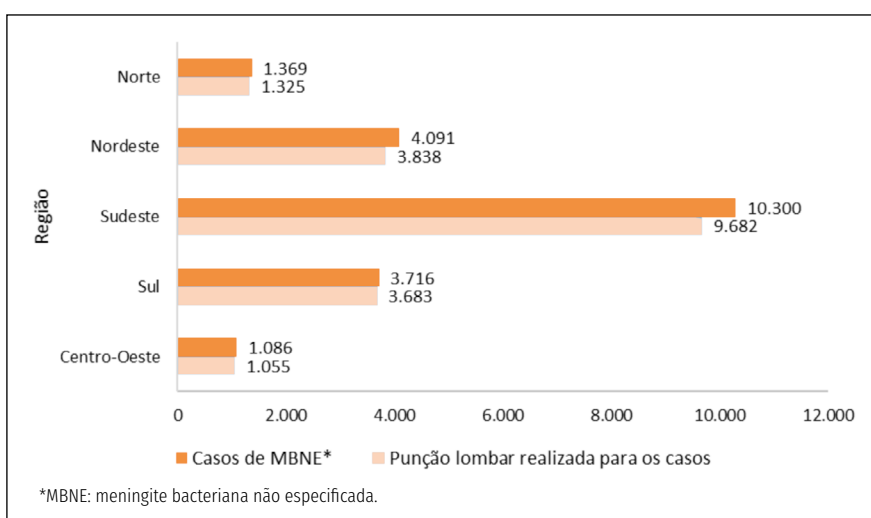
FIGURA 4 **Casos de meningite bacteriana não especificada e realização do procedimento punção lombar, segundo região, Brasil, 2007 a 2016**

TABELA 2 **Resultados da cultura de amostras de líquido cefalorraquidiano provenientes dos casos de meningite bacteriana não especificada, Brasil, 2007 a 2016**

Resultados	Cultura – líquido cefalorraquidiano					
	2007 – 2010 (N=8.666)		2011 – 2013 (N=5.725)		2014 – 2016 (N=5.196)	
	n	%	n	%	n	%
Inconsistência	42	0,5	15	0,2	7	0,2
Outras bactérias	115	1,3	61	1,1	43	0,8
Nenhum agente	5.754	66,4	4.220	73,7	3.703	71,3
Não realizado	601	6,9	418	7,3	361	6,9
Ignorado	2.154	24,9	1.011	17,7	1.082	20,8

TABELA 3 **Resultados da cultura de amostras de sangue provenientes dos casos de meningite bacteriana não especificada, Brasil, 2007 a 2016**

Resultados	Cultura – sangue					
	2007 – 2010 (N=8.666)		2011 – 2013 (N=5.725)		2014 – 2016 (N=5.196)	
	n	%	n	%	n	%
Inconsistência	94	1,1	9	0,2	13	0,3
Outras bactérias	22	0,3	20	0,3	23	0,4
Nenhum agente	975	11,3	842	14,7	726	13,9
Não realizado	1.413	16,3	1.088	19,0	887	17,1
Ignorado	6.162	71,1	3.766	65,8	3.547	68,3

Discussão

Este estudo descreveu os casos confirmados de meningite bacteriana não especificada (MBNE) ocorridos no Brasil no período de 2007 a 2016. Os principais achados foram: alto percentual de casos classificados como MBNE (65,1%), que permaneceu estável ao longo do período, ocorrendo principalmente nos menores de 5 anos, em indivíduos do sexo masculino e residentes em zona urbana; elevado percentual de punção lombar; alto percentual de resultados laboratoriais com campo ignorado ou em branco; alto percentual de culturas negativas.

No período 2007-2016, as meningites bacterianas (DM, MB, MH e MP) apresentaram o segundo maior número de registros, sendo superadas somente por casos de meningite asséptica (provável etiologia viral). O resultado aqui descrito difere dos estudos realizados por Kojouharova *et al.* (2003)[4] e Franco *et al.* (2006),[5] em que a meningite bacteriana foi a mais registrada, seguida da viral e da fúngica.

As faixas etárias predominantes foram de 1 a 4 anos e menores de 1 ano. O predomínio da MB nesses grupos etários é amplamente descrito na literatura. O aumento de casos em adultos e idosos também tem sido relatado.[6,7] Nota-se, ainda, que os adolescentes e adultos jovens tiveram maior registro de casos que os idosos, conclusão semelhante à de outros estudos.[8,9]

Neste estudo, houve um predomínio do sexo masculino, concordando com dados encontrados por outros autores.[6,8,10,11]

O elevado registro de MBNE foi observado também por Nascimento (2000),[12] Weiss *et al.* (2001),[13] Romanelli (2002)[11] e Alvarenga *et al.* (2013).[14] Fatores como o uso indiscriminado de antibióticos, problemas relacionados à coleta de LCR e seu armazenamento e dificuldades técnico-operacionais próprias dos laboratórios podem ser um obstáculo para a identificação do agente etiológico.[7] Outro fator que contribui para estes altos percentuais de MBNE é a localização do

serviço de saúde, por exemplo, em cidades pequenas, cujos hospitais não possuem laboratórios e apresentam dificuldade de acesso aos laboratórios de referência, o que dificulta ou até mesmo inviabiliza o envio das amostras para tais locais. Como alternativa, Romanelli e Alvarenga *et al*. destacam a necessidade de melhoria laboratorial, bem como das condições de estocagem e transporte das amostras de LCR.[11,14]

O alto percentual de resultados laboratoriais com o campo ignorado ou em branco sugere que o preenchimento ou a atualização desses dados não estão recebendo a devida atenção. Como consequência, não há como definir se os exames, de fato, estão sendo realizados, e um dos desafios para a vigilância é entender quais motivos levam a esta situação. Isso aponta para a necessidade de investir na melhoria da qualidade dos dados, uma vez que o alto percentual de casos de MBNE pode influenciar diretamente nas ações de prevenção e controle, bem como no perfil epidemiológico da doença no país.

A identificação etiológica da meningite bacteriana permite a introdução de terapia adequada, além da instituição oportuna das medidas de controle, a exemplo da quimioprofilaxia para os casos de doença meningocócica e meningite causada pelo *H. influenzae* B, bem como o monitoramento do perfil epidemiológico da doença.[1] A falta de diagnóstico etiológico pode interferir nessas condutas.

Para o encerramento dos casos de meningite, faz-se necessário que a ficha de investigação seja preenchida sistematicamente de forma adequada, a fim de que haja coerência entre dados clínicos e laboratoriais, com a identificação do agente etiológico, especificação do caso e critério de confirmação, visando à qualidade da informação a ser gerada.

Estudo realizado por Duarte e colaboradores (2014)[15] avaliou os indicadores operacionais referentes à qualidade da vigilância da meningite, e demonstrou que algumas limitações na construção desses indicadores estavam relacionadas a problemas no preenchimento das fichas de notificação e sua digitação no Sinan. Esse sistema depende da retroalimentação das informações provenientes dos outros níveis de atenção, o que pode gerar limitações, pois os dados ficam sujeitos a sub-registro, erros ou subinformação. Estes autores ressaltaram a necessidade de se melhorar a qualidade de preenchimento das fichas; a relação entre vigilância epidemiológica e serviços hospitalares, uma vez que ambos devem se complementar e atuar de forma integrada para o cuidado do paciente; o controle e a prevenção da doença; além da avaliação rotineira das ações de vigilância e dos sistemas de informações.[15]

O diagnóstico etiológico das meningites é de extrema importância para a Vigilância Epidemiológica. A coleta de amostras clínicas para o diagnóstico laboratorial deve ser realizada logo após a suspeita da doença, preferencialmente antes do início do tratamento com antibiótico. O LCR deve ser coletado exclusivamente por médico habilitado, em local com condições mínimas para este tipo de procedimento, que requer precauções semelhantes aos de um ato cirúrgico.[1]

Sendo assim, mesmo se tratando de um procedimento altamente especializado, a punção lombar para a coleta desse material biológico foi realizada em mais de 95% dos casos aqui relatados. Todavia, foi observado baixo percentual de identificação do agente etiológico nos exames de cultura e aglutinação por látex no LCR. Além disto, chama a atenção o elevado percentual de não preenchimento do campo para cultura e aglutinação por látex no sangue. Neste estudo, não foi possível avaliar os motivos relacionados a este paradoxo, o que deveria ser objeto de um estudo específico. Como consequência, o exame quimiocitológico do LCR foi a técnica mais utilizada para encerramento dos casos, quando o mais recomendado seria classificar os casos com base na identificação do agente etiológico, o que não foi possível.

É possível que a baixa positividade da cultura esteja relacionada à administração de antibióticos antes da punção lombar. Um estudo realizado por Sacchi *et al*. (2011)[16] constatou que o principal fator de risco para o resultado negativo em cultura, mas com PCR positivo, foi a presença de antibiótico na amostra de LCR. A punção lombar deve ser realizada o mais precocemente possível, preferencialmente antes ou logo após ser instituída a antibioticoterapia. A demora na realização da coleta do LCR provavelmente acontece em função da precariedade de algumas unidades de saúde, que podem não contar com profissional habilitado para realização do procedimento invasivo, ou mesmo não ter condições para executar o procedimento.

A PCR constitui uma importante ferramenta para o diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas, pois é uma técnica menos influenciada pelas condições da amostra – normalmente pode ser finalizada no mesmo dia –, em comparação à cultura bacteriana, que em geral requer 2-3 dias para retorno do resultado.[15] A vigilância da meningite no Brasil vem demonstrando avanços importantes nos últimos anos, sendo um desses progressos relacionado com a descentralização da PCR na rotina dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) a partir de 2012. Atualmente,[17] Lacen contam com o diagnóstico de biologia molecular para meningite bacteriana para identificação de *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. Influenzae* nas suas rotinas.

Considerações finais

A classificação etiológica das meningites bacterianas é um grande desafio para a melhoria da qualidade das ações da vigilância epidemiológica. É possível que, entre as principais razões para as falhas na classificação etiológica das meningites, esteja o desconhecimento por parte dos profissionais da saúde da importância da identificação do agente envolvido na infecção, bem como da relação direta entre o resultado laboratorial e o critério de confirmação dos casos. Diante disso, ressaltamos a necessidade de capacitação rotineira tanto dos médicos assistentes – em especial para a coleta de LCR oportuna (preferencialmente antes do início da antibioticoterapia) e solicitação dos exames laboratoriais específicos –, quanto para os profissionais da vigilância, responsáveis pela investigação do caso, revisão e digitação das fichas no Sinan.

Adicionalmente, uma avaliação do sistema de vigilância, com enfoque em seu processo, deveria ser conduzida, a fim de identificar possíveis fatores envolvidos entre a coleta do LCR e as demais etapas até a classificação dos casos.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde – 1. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 773 p.
2. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology of Meningitis Caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, and Haemophilus influenza. BacterialMeningitis, 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/meningitis/lab-manual/chpt02-epi.html>
3. Lista Nacional de Notificação Compulsória, que consta agora no PRC n° 4, de 28 de setembro de 2017, Anexo 1 do Anexo V (Origem: PRT MS/GM 204/2016, Anexo 1).
4. Kojouharova M,Gatcheva N,Setchanova L,Mechandjieva V. Childhood bacterial meningitis in Bulgaria: a population-based retrospective study in six regions during 1992-96. Int J InfectDis. 2003; 7(2): 109-12.
5. Franco MCA, Sanjad MR, Pinto PHO. Prevalência de meningite em crianças no Hospital Universitário João de Barros Barreto, período de 1995 a 2004. Revista Paraense de Medicina; 2006: 20 (1).
6. Nunes CLX, Leal ZL, Marques O, Marques DL, Carvalho M. Deletar e col. Prevalência de sorogrupos de Neisseriameningitidis causadores de doença meningocócica no estado da Bahia de 1998 a 2007. Rev Baiana de Saúde Pública. 2011; 35(3):676-86.
7. MoraesJC, Barata RB. A doença meningocócica em São Paulo, Brasil, no século XX: características epidemiológicas. Cad Saúde Pública. 2005; 21(5):1458-71.
8. CrepaldiPIS, Dias CAR, Lariucci R, Silva RMV, Gianella JCB, Sanvito WL, Lebre AT. Estudo epidemiológico e clínico sobre meningite em adultos no setor de emergência em São Paulo. ArqMedHospFacCiencMed Santa Casa São Paulo. 2014;59(1):1-6.
9. Gonçalves PCZ, Driessen AL, Rosário B, Horta BR, Suttile FP, Wroblevski FC. Perfil epidemiológico das meningites meningocócicas nos últimos 11 anos em Curitiba-PR. RevMed Res, 2014; 16(2): 113-121.
10. ManteseOC, Hirano J, Santos IC, Silva VM, Castro E. Perfil etiológico das meningites bacterianas em crianças. J Pediatr (Rio J) 2002;78(6):467-74.
11. RomanelliRMC,. et al. Etiologia e evolução das meningites bacterinas em centrode pediatria. J Pediat (Rio J), Porto Alegre, 2002; 78(1): 24-30.
12. Nascimento, LFC. Meningites bacterianas no Hospital Universitário de Taubaté, 1995-1998: epidemiologia, etiologia e evolução de 82 casos. Pediatr Mod. 2000; 36(12): 828-34.
13. Weiss, DPL; Coplan, P; Guess, H. Epidemiology of bacterial meningitis among children in Brazil. Ver Saúde Publica. 2001; 35(3): 249-55.
14. AlvarengaJA, Almeida JC, Reimer CHR. Meningites infecciosas em idosos: estudo de uma série de casos em hospital de referência. Ver BrasClin Med. São Paulo, 2013; 11(1):31-5.
15. Duarte RMR, Donalísio MR, Fred J. Avaliação da qualidade da atenção à doença meningocócica na Região Metropolitana de Campinas, 2000 a 2012. EpidemiolServ Saúde. Brasília, 2014; 23(4): 721-729.
16. Sacchi CT, Fukasawa LO, Gonçalves MG, et al. and São Paulo RT-PCR Surveillance Project Team. Incorporation of Real-Time PCR into routine public health surveillance of culture negative bacterial meningitis in São Paulo, Brazil. PLoS ONE. 2011;6:1-8.